

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
1. März 2001 (01.03.2001)

PCT

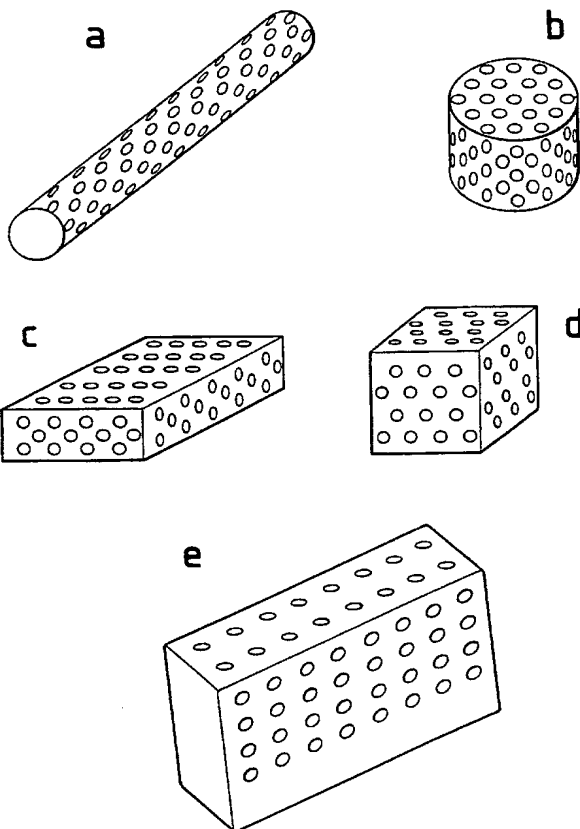
(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/13970 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: **A61L 27/12** (72) Erfinder; und  
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HEIDE, Helmut**  
(21) Internationales Aktenzeichen: **PCT/EP00/08382** [DE/DE]; Rossberggring 107, 64354 Reinheim (DE).  
(22) Internationales Anmeldedatum: **PABST, Joachim** [DE/DE]; Rossberggring 107, 64354  
28. August 2000 (28.08.2000) Reinheim (DE). **DINKELAKER, Albrecht** [DE/DE];  
(25) Einreichungssprache: **Deutsch** Rossberggring 107, 64354 Reinheim (DE).  
(26) Veröffentlichungssprache: **Deutsch** (74) Anwälte: **BOETERS, Hans** usw.; Boeters & Bauer, Bere-  
(30) Angaben zur Priorität: iteranger 15, 81541 München (DE).  
199 40 717.7 26. August 1999 (26.08.1999) **DE** (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU,  
(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
US): **GERONTOCARE GMBH** [DE/DE]; Rossberggring DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,  
107, 64354 Reinheim (DE). IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,  
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL,

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: RESORBABLE BONE REPLACEMENT AND BONE FORMATION MATERIAL

(54) Bezeichnung: RESORBIERBARES KNOCHENERSATZ- UND KNOCHENAUFBAUMATERIAL



(57) Abstract: The invention relates to a resorbable bone replacement and bone formation material (augmenting active agent) based on porous  $\beta$ -tricalcium phosphate ( $\beta$ -TCP).

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial (Augmentat-Werkstoff) auf Basis von porösem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP).

WO 01/13970 A1



PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ,  
UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

- (84) **Bestimmungsstaaten** (*regional*): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

**Veröffentlicht:**

- *Mit internationalem Recherchenbericht.*
- *Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche geltenden Frist; Veröffentlichung wird wiederholt, falls Änderungen eintreffen.*

*Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.*

## Resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial

### Stand der Technik

#### a) Phasenreinheit

Calciumorthophosphate, insbesondere das  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tricalciumphosphat (TCP) sowie der Hydroxylapatit (HAP) werden seit den 60iger Jahren als sog. bioaktive und resorbierbare Knochenersatzwerkstoffe erprobt und eingesetzt. Hierüber existiert eine umfangreiche werkstofftechnische und biomedizinische Fachliteratur, für die hier beispielhaft auf die ausführliche Zusammenstellung von K. deGroot verwiesen sei: Bioceramics of Calciumphosphates. K.deGroot (Editor) CRC Press, Boca Raton, Fl. 1983, 1.

Die gute Bioverträglichkeit dieser Materialgruppe wird angesichts der weitgehenden chemischen Ähnlichkeit dieser Materialien zum anorganischen Bestandteil des Knochens, dem Hydroxylapatit verständlich. Die wissenschaftlichen Erkenntnisse der Pionierzeit der Forschung über diese Materialgruppe wird durch die oben zitierten Arbeit hinlänglich beschrieben:

Übereinstimmend wird über die gute Knochenverträglichkeit, die mehr oder weniger ausgeprägte Resorbierbarkeit und die sog. „Bioaktivität“ berichtet, worunter man die positive chemische Wechselwirkung dieser Calciumphosphate mit dem lebenden Knochen versteht, die sich in einer direkten, bindegewebslosen Verbundbildung mit dem Knochen äußert.

Bis heute sind die exakten Korrelationen zwischen den werkstofflichen und biologischen Eigenschaften dieser Materialien noch vielfältig ungeklärt, und erst in letzter Zeit gewinnt man Erkenntnisse über die Zuordnung der werkstofflichen, thermodynamischen und kristallographischen Eigenarten dieser Materialien zu den biologischen Reaktionen des Knochens.

Man geht bei Fremdkörperreaktionen des Knochens im allgemeinen davon aus, daß Partikel mit einer Korngröße kleiner 20 Mikrometer von Makrophagen (Freßzellen) auf-

genommen und abtransportiert bzw. verstoffwechselt werden (Phagozytose). Diese Vorgänge sind u.a. in den folgenden Veröffentlichungen angesprochen: Meachim et al. In Biomaterials, 3 (4) (1982) 213-219 und Sioholm et al. In J. Pharmacol. Exp. Ther., 211 (3) (1979) 656-662.

In einer weiteren Arbeit berichtet deGroot (DeGroot et.al.: Die klinische Anwendbarkeit von Calciumphosphat Keramiken. Z.M.Fortbildung 75, 1985, 1938 – 1940) über den partikulären Zerfall von TCP in phagozytische Subpartikel, welche ins Lymphsystem gelangen können. Nach der Erfindung zugrundeliegenden Erkenntnissen haben diese Erscheinungen etwas mit dem Phasenbestand, der Phasenreinheit und dem Gefüge des damals untersuchten TCP-Materials zu tun. So besitzen nämlich die beiden wichtigsten TCP-Modifikationen, das  $\alpha$ - und das  $\beta$ -TCP, trotz ihrer chemischen Analogie unterschiedliche Löslichkeiten und insbesondere unterschiedliche Umwandlungsverhalten im biologischen Milieu. In zahlreichen TCP-Materialien kommen die beiden Modifikationen des Tricalciumphosphates gemeinsam vor, wobei in aller Regel Phasen mit geringerer Stabilität (Gitterenergie und Löslichkeit) an den Korngrenzen angereichert werden. Bei fortschreitender chemischer Lösung und biologischen Abbauprozessen derartiger heterogener Materialien zerfällt ein solcher Werkstoff in der von De Groot beschriebenen Weise. Dieser Zerfallsmechanismus ist wegen der Anreicherung von „Fremdphasen“ an den Korngrenzen der Hauptbestandteile des Materials selbst bei sehr geringen Phasenverunreinigungen wirksam. Hieraus folgt, daß derartige resorbierbare Implantatmaterialien sehr sorgfältig in phasenreiner Form synthetisiert werden müssen. Bei den dem Stande der Technik entsprechenden Materialien wird offensichtlich dieser Forderung nicht entsprochen. ( G. Bauer u. G. Hohnberger: Ursachen unterschiedlichen Verhaltens von bioaktiven Calcium Phosphatkeramiken im Organismus. cfi (Ber. d .DKG) 66 (1989), 23-27)

## **b) Porosität**

### **- Mikroporosität -**

Unter Mikroporosität versteht man die mit bloßem Auge nicht mehr erkennbare Porosität eines keramischen Materials, d.h. Porenradien etwa kleiner gleich 20 Mikrometer (Römpp Chemie Lexikon, 7. Aufl. (1975), Franckh'sche Verlagshandlung), Stuttgart.

Neben der Phasenreinheit spielt die Art der Porenstruktur eines resorbierbaren Knochenersatzwerkstoffes eine wichtige Rolle.

Zunächst einmal ist festzustellen, daß die Erhöhung der Gefügeporosität die spezifische Oberfläche und damit auch die Resorbierbarkeit erhöht. Gleichzeitig erniedrigt sich die mechanische Festigkeit und die Neigung zum partikulären Zerfall nimmt zu.

Trotz dieses trivialen Zusammenhangs versucht man nach dem Stande der Technik eine möglichst hohe Resorptionsrate dadurch zu erreichen, daß man die innere Oberfläche des Materials durch Verwendung bzw. „Züchtung“ möglichst feinputikulärer Gefügebestandteile mit möglichst schwacher Korn/Korn-Bindung einstellt. Erwartungsgemäß sind daher Biomaterialien nach dem Stand der Technik, welche auf hohe Resorptionsraten „gezüchtet“ werden, mechanisch so unvollkommen, daß sie im allg. nur für Anwendungen in Frage kommen, bei denen keine nennenswerten mechanischen Anforderungen gestellt werden. Die unkontrollierbare Zerlegung in mikroskopisch feine Subpartikel führt obendrein zur vermehrten Bildung von mehrkernigen Riesenzellen, was als ungünstige zelluläre Reaktion auf das betreffende Biomaterial angesehen werden muss.

Wünschenswert ist eine zügige, synchron mit der Restitution des neu gebildeten Knochens ablaufende Resorption des Implantates, ohne daß es dabei zu nennenswerten Zerlegungen des Gefüges kommt.

Nach dem Stande der Technik werden auch größere monolithische Formstücke aus derartigen mikroporösen Werkstoffen als Implantate eingesetzt, um größere Defekte des Knochens zu überbrücken. Dabei beobachtet man, daß bei solchen Aufbaumaterialien, bei denen lediglich mikroporöse Materialstrukturen vorliegen, nach oberflächlicher Resorption nach kurzer Zeit eine deutliche Stagnation der Resorptionsprozesse stattfindet und später sogar Abstoßungsprozesse auftreten können. Diese Erscheinungen sind nach der Erfindung zugrundeliegenden Erkenntnissen keineswegs auf die chemischen

Materialeigenschaften der fraglichen Calciumphosphate zurückzuführen, sondern es liegt folgender negativer Effekt zu Grunde: Die Mikroporosität dieser Materialien besitzt nämlich eine kapillare Saugwirkung auf die Flüssigkeiten in der Implantatumgebung. Hierdurch werden diese Flüssigkeiten bis ins Innere der Implantatmaterialien eingesaugt und verbleiben dort über längere Zeiträume, während die Außenbezirke des Implantates von neugebildetem Knochen umwachsen werden. Knochenstrukturen und Blutgefäße vermögen die innen liegenden Bereiche nicht zu durchdringen und für einen diffusiven Stoffaustausch sind die Diffusionsstrecken zu groß. So kann es im Inneren solcher „unerreichbaren“ Bezirke von monolithischen Implantatmaterialien zur Nekrose der zuvor durch die Kapillarität angesaugten Körperflüssigkeiten und Zellen kommen.

#### **-Makroporosität –**

Nach Römpf Chemie Lexikon, 7. Aufl. (1975), Franckh'sche Verlagshandlung, Stuttgart, versteht man unter Makroporosität Porenradien größer gleich 20 Mikrometer.

Schon seit den 70er Jahren wurde die Möglichkeit untersucht, calciumphosphatische Implantatwerkstoffe mit einer offenen, durchgängigen Makroporosität einzusetzen. (K. Köster, H. Heide und R. König: Histologische Untersuchungen an der Grenzfläche zwischen Knochengewebe und Calciumphosphatkeramik usw., Z. Orthop. **115**, (1977), 693 – 699.), um dem Knochen die Möglichkeit einer schnellstmöglichen Penetration zu schaffen .

Dieser Gesichtspunkt spielt bei zahlreichen, dem Stande der Technik entsprechenden Produkten eine Rolle. Allerdings besitzen derartige, dem Stande der Technik entsprechende, makroporöse Produkte gravierende Nachteile, die nachstehend diskutiert werden sollen:

- Eine der gängigen Methoden zur Erzeugung einer makroporösen Struktur besteht in der Zugabe von Porosierungsmitteln, welche z.B. in Form von Schäu-

men oder kugelförmigen Kunststoffen eingebracht werden, die beim Erstarren einer hydraulisch abbindenden Ausgangsmasse bzw. beim keramischen Brand kugelförmige Poren entstehen läßt.

Nachteilig bei dieser Porosierungsmethode ist, daß die Poren in der überwiegenden Zahl geschlossen sind. Sie stehen also für eine Penetration durch den einsprossenden Knochen nicht zur Verfügung und führen im Endeffekt nur zur Minderung der Festigkeit der Implantatregion.

- Einen ähnlichen Effekt besitzen Porosierungsverfahren, die auf mannigfache Weise durch Ausbrennen unregelmäßig geformter organischer „Spacer – Materialien“ erzielt werden. Gängig sind in der keramischen Technologie z.B. Sägespäne. Hierbei und bei zahlreichen ähnlichen Porosierungsmedien entstehen unregelmäßig verteilte Porenformen und -größen, die man als statistische Porosität bezeichnen kann. Sie werden in der keramischen Technologie zur Gewichtseinsparung der betreffenden Materialien und zur Verbesserung der Wärmedämmung eingesetzt. Auch bei Biomaterialien nach dem Stande der Technik werden in Anlehnung an diese Verfahren solche statistischen Porositäten benutzt. Für diesen Zweck sind sie allerdings aus folgenden Gründen gänzlich ungeeignet: Statistische Porositäten enthalten eine große Bandbreite der Porenradien-Verteilung und insbesondere auch zahlreiche geschlossene Poren sowie Porengänge mit „dead ends“, die sich nicht für eine homogene und vollständige Penetration durch Knochen eignen.
- Aufbauend auf dieser Erkenntnis wird heute noch eine weitere Art von Porenstrukturen verwendet, die aus biogenen Produkten gewonnen wird. Es handelt sich hierbei entweder um einen sog. spongiösen Knochen z.B. aus Rinderknochen, der durch einen mehr oder weniger vollständigen Entzug der Eiweißbestandteile für diesen Zweck als Implantatmaterial konditioniert wird. Ferner nutzt man die porösen Strukturen von Korallen und bestimmten Algen um - unter Hinweis auf die biogene Entstehung - scheinbar optimale Porenstrukturen zu gewinnen. Abgesehen von den chemisch fragwürdigen Eigenschaften solcher Stoffe (z.B. undefinierte chemische Zusammensetzungen und immunologische

Probleme bei Rinderknochen usw. sowie völlig andere Chemismen, wie die des Knochens bei Verwendung von Algen und Korallen), so kann man auch diesen Porenstrukturen aus prinzipiellen Gründen keine besonders günstige Eignung zubilligen: Zunächst einmal kann festgestellt werden, daß die genannten Porenstrukturen als Endprodukte eines kybernetischen Anpassungsprozesses in den jeweiligen Ursprungsorganismen zwar optimal angepasste Systeme gebildet haben, die aber mit den biomechanischen Anforderungen im Implantatlager nichts mehr zu tun haben. (In einem solchen Biomaterial kann sich Knochen zwangsläufig nur in den offenen Porenräumen bilden, die in dem Ursprungsorganismus Löcher waren, d.h. eben nicht biofunktionelle Belastungszonen. Es kann also bestenfalls das „Negativ einer funktionellen Knochenstruktur entstehen.) Sieht man einmal von diesen mehr „philosophischen“ Gründen ab, so sprechen gegen solche Strukturen auch die grundlegenden Argumente gegen „statistische Porositäten“: Einwachsende Knochenstrukturen werden auch bei solchen biogenen Porenstrukturen z.B. durch zu kleine Poren behindert oder die einsprossenden Osteonen werden durch zahlreiche Richtungswechsel an einer möglichst schnellen biofunktionellen, lamellären Ausrichtung gehindert. Hierdurch wird die Bildung eines ungeregelt wachsenden „woven bones“ geradezu provoziert.

Die Erfindung betrifft nun ein resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial (Augmentat-Werkstoff) auf Basis von porösem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP).

Bei dem erfindungsgemäßen Aufbaumaterial können die Makroporen für sich gesehen mit etwa 35 % zur Gesamtporosität, (d.h. Mikroporosität + Makroporosität) des Materials beitragen. Trotz der hohen Gesamtporosität von über 50 %, ist die Festigkeit dieses Implantatmaterials verglichen mit einer statistischen Porosität gleicher Größenordnung noch so hoch, daß Implantatformstücke immer noch sehr gut handhabbar sind. Es handelt sich hierbei jedoch zweifellos um so geringe Festigkeiten, daß funktionelle Festigkeiten der Implantatstellen ohne zusätzliche mechanische Stützeinrichtungen, wie z. B. einen „fixateur externe“ oder die bekannten Verschraubungen mit Platten usw. in vielen Fällen unmittelbar nach der Implantation unumgänglich sind. Einer der entscheidenden Vorteile des erfindungsgemäßen Aufbaumaterials ist jedoch, daß die Vernetzung der



Implantatstruktur mit funktionell ausgerichteten und räumlich vernetzten Knochenstrukturen sehr zügig vonstatten geht, so daß im Vergleich mit anderen Implantatmaterialien, welche dem Stand der Technik entsprechen, eine sehr rasche Wiederherstellung der funktionellen Belastbarkeit der Implantatzone erreicht wird. Hierdurch wird die naturgesetzlich geringe Festigkeit calciumphosphatischer Werkstoffe allein durch die erfindungsgemäße Makroporenstruktur kompensiert. Bereits während der Penetrationsphase derartiger Strukturen sorgen die einsprossenden, in ihrer funktionellen Ausrichtung an die Belastungsverhältnisse bereits angepassten Osteonen für eine rasche Versorgung des gesamten Implantatbereiches mit Gefäßen und damit für eine zügige Resorption des erfindungsgemäßen Aufbaumaterials, wobei simultan sehr rasch ein biofunktionell belastbarer Zustand erreicht wird. Der allgemeinen Forderung nach einer schnellstmöglichen Restitution der Implantatstelle entspricht das erfindungsgemäße Knochenersatz- und Aufbaumaterial allein durch die beschriebenen Merkmale hinsichtlich

- der Phasenreinheit
- der Mikroporosität und
- der funktionsangepassten Makroporosität

in idealer Weise. Diese positiven Faktoren lassen sich noch steigern, indem die erfindungsgemäßen Implantatmaterialien mit den wachstumsfördernden Bestandteilen des Patientenblutes, dem sog. platelet rich plasma, bzw. sog. bone morphogenic proteins kombiniert werden. Dies kann z.B. dadurch geschehen, daß die mikro- und makroporösen Räume der Implantatmaterialien unmittelbar vor der Operation mit flüssig eingestellten Zubereitungen der wachstumsfördernden Medien getränkt werden.

Weitere Gesichtspunkte der Lösung der technischen Aufgaben und Vorteile des erfindungsgemäßen Knochenersatz- und Aufbaumaterials sind im folgenden zusammengestellt.

Die Erfindung betrifft ferner ein Aufbaumaterial, das dadurch gekennzeichnet ist, daß die chemische und kristalline Reinheit, der Gefügebau, die Mikroporosität und die

Makroporosität des Augmentat-Werkstoffs eine zügige, von Fremdkörperreaktionen freie, biochemisch orientierte Integration und Resorption im Knochen ermöglichen.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß das Material zu mindestens 99,5 % aus reinem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) besteht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch herstellbar sein, daß man  $\beta$ -Tricalciumphosphats ( $\beta$ -TCP) mindestens 2-mal und insbesondere mindestens 3-mal brennt und die Entstehung der thermodynamisch stabilen Nachbarphasen des  $\beta$ -TCP verhindert.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch herstellbar sein, daß man

- (i) ein Phosphatpulver einer chemischen Zusammensetzung brennt, deren Brennrückstand theoretisch chemisch reines Tricalciumphosphat als zusammengesintertes Vorsynthese-Produkt ergibt, und dieses Vorsynthese-Produkt pulverisiert,
- (ii) gegebenenfalls das pulverisierte Vorsynthese-Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) brennt und das anfallende Material pulverisiert und gegebenenfalls Stufe (ii) einmal oder mehrmals wiederholt,
- (iii) das bei Stufe (i) oder Stufe (ii) anfallende pulverisierte Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) zu Rohlingen preßt und die gebildeten Rohlinge einem keramischen Endbrand unterwirft und
- (iv) die gepreßten oder gebrannten Rohlinge mit Röhrenporen versieht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch herstellbar sein, daß man

- (i) von einem Vorsynthese-Produkt ausgeht, das dadurch erhältlich ist, daß man ein Phosphatpulver einer chemischen Zusammensetzung brennt, deren

Brennrückstand theoretisch chemisch reines Tricalciumphosphat als zusammen-  
mengesintertes Vorsynthese-Produkt ergibt und dieses Vorsynthese-Produkt  
pulverisiert,

- (ii) gegebenenfalls das pulverisierte Vorsynthese-Produkt zusammen mit Phos-  
phatpulver gemäß Stufe (i) brennt und das anfallende Material pulverisiert  
und gegebenenfalls Stufe (ii) einmal oder mehrmals wiederholt,
- (iii) das bei Stufe (i) oder Stufe (ii) anfallende pulverisierte Produkt zusammen mit  
Phosphatpulver gemäß Stufe (i) zu Rohlingen preßt und die gebildeten Rohlin-  
ge einem keramischen Endbrand unterwirft und
- (iv) die gepreßten oder gebrannten Rohlinge mit Röhrenporen versieht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch erhältlich sein, daß man  
bei einer Temperatur unterhalb 1200 °C im Zustandsgebiet von  $\beta$ -Tricalciumphosphat  
( $\beta$ -TCP) brennt.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch erhältlich sein, daß man  
bei Stufe (ii) und/oder Stufe (iii) 1 bis 50 Gew.-%, insbesondere 1 bis 25 Gew.-% Phos-  
phatpulver einsetzt (bezogen auf das Gesamtgewicht von Phosphatpulver und bereits  
gebranntem Material).

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß  
das Sintergefüge eine einheitliche, durchgängige Mikroporosität mit Porenweiten im  
Bereich von 2 bis 15  $\mu\text{m}$  und insbesondere 4 bis 10  $\mu\text{m}$  aufweist und/oder die Matrix  
des Augmentat-Werkstoffs bis zur Mikroporosität dichtgesintert ist, insbesondere im  
Sintergefüge lose gebundene und/oder phagozytierbare Mikropartikel mit einem  
Durchmesser von höchstens 15  $\mu\text{m}$  fehlen.

Sehr günstige zelluläre Reaktionen beobachtet man nun, wenn das Knochenersatzma-  
terial über die erfindungsgemäßen Gefügeparameter verfügt: Durch den später zu dis-

Herstellungsverfahren zeichnet sich das erfindungsgemäße Material durch eine offene, interkonnektierende Mikroporosität mit Porenweiten zwischen 2 bis 15 µm aus. Die keramische Matrix selbst stellt ein Netzwerk von dichten fest miteinander versinterten Strukturelementen dar, bei dem lose eingebundene Subpartikel fehlen, die durch die Zellaktivitäten herausgelöst werden könnten.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial durch eine Mikroporosität von 20 Vol.-% oder mehr, vorzugsweise von 20 bis 40 Vol.-%, und insbesondere 30 Vol.-% oder mehr der Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität) gekennzeichnet sein.

Charakteristisch bei dem erfindungsgemäßen Mikrogefüge sind ausserdem die abgerundeten Oberflächen der gefügebildenden Strukturelemente (vgl. **Fig. 1**), die sich gegenüber den lebenden Zellen im Implantatlager besonders günstig verhalten, da hierdurch mechanisch induzierte Reizungen des Lagergewebes weitgehend vermieden werden. Diese abgerundeten Gefügeelemente bewirken ausserdem eine Stress- und Spannungsminimierung im werkstofftechnischen Sinne, so daß die erfindungsgemäßen Werkstoffe trotz ihrer verhältnismäßig hohen Mikroporosität von mehr als 30 Vol.% ein Optimum an mechanischer Festigkeit aufweisen.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch erhältlich sein, daß man den gepreßten Rohling mit Hilfe einer gegebenenfalls mehrteiligen Preßform mit Röhrenporen versieht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch erhältlich sein, daß man den gebrannten Rohling durch Fräsen oder Bohren mit Röhrenporen versieht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß das Aufbaumaterial in Blockform vorliegt, wobei jeder Block mit 2- oder 3-dimensional orientierten makroskopischen Röhrenporen durchzogen ist, die jeweils senkrecht zur Blockoberfläche oder einer gedachten und durch den Block gelegten oder an den Block angelegten Ebene stehen und ein interkonnektierendes System aus Röhrenporen bilden.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß sich ein für eine Implantation vorgesehener Block mit seinen Röhrenporen für eine Implantation oder bei einer der Implantation vorhergehenden Bearbeitung derart ausrichten läßt, daß wenigstens eine Orientierungsrichtung der Röhrenporen einer biomechanisch oder biofunktionell vorgesehenen Wachstumsrichtung entspricht.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial durch Röhrenporen mit Radien im Bereich von 100 bis 2000  $\mu\text{m}$  und insbesondere 500 bis 2000  $\mu\text{m}$  gekennzeichnet sein.

Im Gegensatz zum Stand der Technik ist das erfindungsgemäße Knochenersatz- und Aufbaumaterial mit einer sehr regelmäßig ausgerichteten Röhrenporosität ausgestattet, welche mit Radien vorzugsweise zwischen 500 und 2000  $\mu\text{m}$  optimale Größenverhältnisse für das Einsprossen von Osteonen aufweist. Derartige parallel angeordnete Poren durchziehen die erfindungsgemäßen Materialien in mindestens zwei, in besonderen Anwendungsfällen sogar drei senkrecht aufeinander stehenden Röhrensystemen. Zur optimalen Anpassung an die funktionelle Aufgabe sollte eine der Röhrenaussrichtungen bei der Implantation mit der Hauptwachstumsrichtung des randständigen Wirtsknoches übereinstimmen. Da die senkrecht aufeinander stehenden Porensysteme der erfindungsgemäßen Implantatmaterialien in allen Ebenen interkonnektieren, vernetzen sich die einsprossenden Knochenstrukturen sehr rasch zu einem gut vaskularisierten räumlichen Netz von tragfähigen Knochenstrukturen. Hierdurch stellt das erfindungsgemäße Knochenaufbaumaterial im wahrsten Sinne des Wortes ein optimales Leitschienensystem dar.

Damit stimmen überein Untersuchungen von Klawitter et al. (Klawitter, J.J. et al.: An Evaluation of Bone Growth into Porous High Density PE. J.Biomed.Res.10:311, 1976) wonach die kleinsten funktionellen Bauelemente des Knochens, die Osteonen, d.s. schlauchartige Strukturen mit kompletten Versorgungsorganen für die Erhaltung der Lebensfunktionen, nur durch Porengänge einwachsen können, die wenigstens 100  $\mu\text{m}$  Porenweite aufweisen. Kleinere Porensysteme lassen eine biofunktionelle Penetration mit lebendem Knochen nicht zu. Hieraus folgt, daß Biomaterialien mit statistischen Po-

rensystemen, wie sie dem heutigen Stande der Technik entsprechen, keine befriedigende Lösung sein können.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß die Röhrenporen das in Blockform vorliegende Aufbaumaterial in einem definierten gegenseitigen Abstand durchdringen, insbesondere in einem Abstand, der einer Wandstärke von nicht mehr als 1500 bis 4000  $\mu\text{m}$  und insbesondere 2000 bis 3000  $\mu\text{m}$  entspricht.

Nach weiteren der Erfindung zugrundeliegenden Untersuchungen liegen bei monolithischen Materialstrukturen, die lediglich über eine Mikroporosität verfügen, die kritischen Materialstärken oberhalb 3 - 4 mm. Ist die Wandstärke geringer, so können die Körperflüssigkeiten durch diffusive Prozesse mit dem lebenden Umgebungsgewebe ausgetauscht werden, so daß keine nekrotischen Prozesse stattfinden.

Die zuvor im Abschnitt „Mikroporosität“ abgeleitete Forderung nach Wandstärken von höchstens 3 bis 4 mm wird in dem erfindungsgemäßen, definiert makroporösen Material dadurch erfüllt, daß die Röhrenporen so eng angelegt sind, daß die Materialstärken an keiner Stelle größer als etwa 3 mm sind.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial durch eine Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität) von mehr als 50 Vol.-% gekennzeichnet sein kann.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial durch eine Makroporosität von 25 bis 50 Vol.-% und insbesondere 30 bis 40 Vol.-% der Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität) gekennzeichnet sein.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß es sich bei der Blockform um eine einfache geometrische Form handelt, insbesondere die eines Würfels, Quaders, Kegels, Konus oder einer Scheibe.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß es sich um Halbzeug handelt, insbesondere zur mechanischen Nachbearbeitung, vorzugsweise für eine individuelle Anpassung bei einem Knochendefekt in der Mund- oder Kieferheilkunde, der orthopädischen Chirurgie oder der Unfallchirurgie.

Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß das Material nur bis zu einem Grad verdichtet ist, insbesondere gebrannt oder gesintert ist, daß es mit dem Arzt zur Verfügung stehenden Werkzeugen bearbeitet werden kann, insbesondere mit einer Raspel, einer Feile, einem Skalpell oder einem zahnärztlichen Instrument.

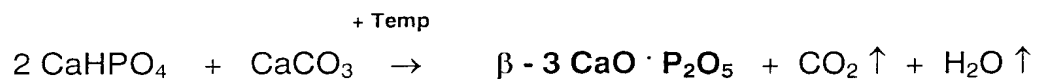
Ferner kann das erfindungsgemäße Aufbaumaterial dadurch gekennzeichnet sein, daß es mit Hilfe eines medizinischen CAD/CAM-Verfahrens in die Form einer Individualprothese gebracht worden ist.

Nachstehend wird die Erfindung durch Figuren und Ausführungsbeispiele näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 das Mikrogefüge eines erfindungsgemäßen Augmentat-Werkstoffs,  
Fig. 2a bis 2d Beispiele für erfindungsgemäße Augmentate als Halbzeuge,  
Fig. 3a ein erfindungsgemäßes Alveolar-Augmentat,  
Fig. 3b ein erfindungsgemäßes Augmentat für einen Trepanationsverschluß und  
Fig. 3c ein erfindungsgemäßes Augmentat als Sinuslift.

## Ausführungsbeispiele

1. Nach einer vorteilhaften Ausführungsart läßt sich das erfindungsgemäße keramische Implantatmaterial aus den beiden anorganischen Materialien Calciumhydrogenphosphat und Calciumcarbonat aus stöchiometrischen Mischungen durch Sinterung gemäß der Formel



synthetisieren.

Die Synthese erfolgt bei Temperaturen unterhalb 1200°C im Zustandsgebiet des  $\beta$  - TCP . Zur Vermeidung der Entstehung unerwünschter Nebenphasen wie die des  $\alpha$ -TCP, von amorphen Phasen sowie von Hydroxylapatit erfolgt die Rektifizierung des Materials durch mehrfaches Sintern im o.a. Temperaturbereich.

2. Die Formgebung des erfindungsgemäßen Implantatmaterials erfolgt nach einer vorteilhaften Weise, indem man aus dem phasenreinen TCP-Pulver lange zylindrische Rohlinge presst, diese bei  $T < 1200^\circ\text{C}$  brennt und die so gewonnenen Rohlinge mittels spanabhebender Verfahren (Fräsen, Drehen und Bohren) in die gewünschte Form bringt
3. Die Erzeugung handhabbarer Implantate aus dem erfindungsgemäßen Knochenersatzmaterial kann nach einer vorteilhaften Ausführungsart in Form von stan- genartigen zylindrischen, quaderförmigen, würfelförmigen sowie anderen Halbzeu- gen hergestellt werden, welche vom Operateur mit geeigneten Werkzeugen (Feilen, Raspeln Sägen usw.) in die gewünschte Form gebracht werden können (vgl. **Fig. 2**) Diese Halbzeuge können durch übliche Presstechniken aus Pulvern, aber auch durch Gießtechniken, wie sie in der Keramik üblich sind gefertigt werden. Die Er-



zeugung der erfindungsgemäßen Röhrenporosität wird nach dem keramischen Brand dieser Formteile durch Bohren und Fräsen erzeugt.

Sie kann aber auch durch Pulverpressen in mehrteiligen Pressformen erfolgen

4. Spezielle Implantate aus dem erfindungsgemäßen Material, welche in bestimmten Anwendungsfeldern eingesetzt werden, können in großer Stückzahl in standardisierten Größenabstufungen aus Rohlingen durch z.B. spanabhebende Methoden gefertigt werden. Einige vorteilhafte Ausführungsarten sind in den **Fig. 3a –c** dargestellt. Z.B. zeigt die **Fig. 3a** ein sog. Alveolar-Augmentat für die Auffüllung einer Alveole nach Extraktion eines Zahnes, **Fig. 3b** eine konische Scheibe, die zum Verschluß einer Trepanationsöffnung des Schädeldaches dient, **Fig. 3c** zeigt eine vorteilhafte Ausführungsart eines flachen Augmentates zur Unterfütterung b.z.w. Anhebung eines atrophierten Kieferkamms, sog. Sinuslift.
5. Es wurden 2 Mol Calciumhydrogenphosphat und 1 Mol Calciumcarbonat als Pulver gemischt, zu einem Formkörper verpreßt, in einen Keramiktiegel überführt und bei 1100 °C 24 Stunden gesintert. Der Sinterkörper wurde gebrochen und gemahlen, mit 1 % einer unreaktierten pulverförmigen Mischung der oben angegebenen Rezeptur versetzt und mit ihr innig vermischt. Danach wurde das Gemisch zu einem Formkörper verpreßt und bei 1100 °C nochmals 24 Stunden gesintert. Nach dem Abkühlen wurde der erhaltene Sinterkörper mechanisch bearbeitet und in eine Form gemäß Fig. 2e gebracht. Das Formteil wurde abschließend nochmals 24 Stunden bei 950 °C gebrannt.

### Patentansprüche

1. Resorbierbares Knochenersatz- und Knochenaufbaumaterial (Augmentat-Werkstoff) auf Basis von porösem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP).
2. Aufbaumaterial nach Anspruch 1, dadurch **gekennzeichnet**, daß die chemische und kristalline Reinheit, der Gefügebau, die Mikroporosität und die Makroporosität des Augmentat-Werkstoffs eine zügige, von Fremdkörperreaktionen freie, biochemisch orientierte Integration und Resorption im Knochen ermöglichen.

3. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Material zu mindestens 99,5 % aus reinem  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) besteht.
4. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch herstellbar, daß man  $\beta$ -Tricalciumphosphats ( $\beta$ -TCP) mindestens 2-mal und insbesondere mindestens 3-mal brennt und die Entstehung der thermodynamisch stabilen Nachbarphasen des  $\beta$ -TCP verhindert.
5. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch herstellbar, daß man
  - (i) ein Phosphatpulver einer chemischen Zusammensetzung brennt, deren Brennrückstand theoretisch chemisch reines Tricalciumphosphat als Vorsynthese-Produkt ergibt, und dieses Vorsynthese-Produkt pulverisiert,
  - (ii) gegebenenfalls das pulverisierte Vorsynthese-Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) brennt und das anfallende Material pulverisiert und gegebenenfalls Stufe (ii) einmal oder mehrmals wiederholt,
  - (iii) das bei Stufe (i) oder Stufe (ii) anfallende pulverisierte Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) zu Rohlingen preßt und die gebildeten Rohlinge einem keramischen Endbrand unterwirft und

- (iv) die gepreßten oder gebrannten Rohlinge mit Röhrenporen versieht.
6. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch herstellbar, daß man
- (i) von einem Vorsynthese-Produkt ausgeht, das dadurch erhältlich ist, daß man ein Phosphatpulver einer chemischen Zusammensetzung brennt, deren Brennrückstand theoretisch chemisch reines Tricalciumphosphat als Vorsynthese-Produkt ergibt und dieses Vorsynthese-Produkt pulverisiert,
  - (ii) gegebenenfalls das pulverisierte Vorsynthese-Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) brennt und das anfallende Material pulverisiert und gegebenenfalls Stufe (ii) einmal oder mehrmals wiederholt,
  - (iii) das bei Stufe (i) oder Stufe (ii) anfallende pulverisierte Produkt zusammen mit Phosphatpulver gemäß Stufe (i) zu Rohlingen preßt und die gebildeten Rohlinge einem keramischen Endbrand unterwirft und
  - (iv) die gepreßten oder gebrannten Rohlinge mit Röhrenporen versieht.
7. Aufbaumaterial nach Anspruch 5 oder 6, dadurch erhältlich, daß man bei einer Temperatur unterhalb 1200 °C im Zustandsgebiet von  $\beta$ -Tricalciumphosphat ( $\beta$ -TCP) brennt.
8. Aufbaumaterial nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch erhältlich, daß man bei Stufe (ii) und/oder Stufe (iii) 1 bis

50 Gew.-%, insbesondere 1 bis 25 Gew.-% Phosphatpulver einsetzt (bezogen auf das Gesamtgewicht von Phosphatpulver und bereits gebranntem Material).

9. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Sintergefüge eine einheitliche, durchgängige Mikroporosität mit Porenweiten im Bereich von 2 bis 15  $\mu\text{m}$  und insbesondere 4 bis 10  $\mu\text{m}$  aufweist und/oder die Matrix des Augmentat-Werkstoffs bis zur Mikroporosität dichtgesintert ist, insbesondere im Sintergefüge lose gebundene und/oder phagozytierbare Mikropartikel mit einem Durchmesser von höchstens 15  $\mu\text{m}$  fehlen.
10. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Mikroporosität von 20 Vol.-% oder mehr, vorzugsweise von 20 bis 40 Vol.-%, und insbesondere von 30 Vol.-% oder mehr, bezogen auf Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität).
11. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch erhältlich, daß man den gepreßten Rohling mit Hilfe einer gegebenenfalls mehrteiligen Preßform mit Röhrenporen versieht.
12. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch erhältlich, daß man den gebrannten Rohling durch Fräsen oder Bohren mit Röhrenporen versieht.
13. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Aufbaumaterial in Blockform vorliegt, wobei jeder Block mit 2- oder 3-dimensional orientierten makroskopischen Röhrenporen durchzogen ist, die je-

weils senkrecht zur Blockoberfläche oder einer gedachten und durch den Block gelegten oder an den Block angelegten Ebene stehen und ein interkonnektierendes System aus Röhrenporen bilden.

14. Aufbaumaterial nach Anspruch 13, dadurch **gekennzeichnet**, daß sich ein für eine Implantation vorgesehener Block mit seinen Röhrenporen für eine Implantation oder bei einer der Implantation vorhergehenden Bearbeitung derart ausrichten läßt, daß wenigstens eine Orientierungsrichtung der Röhrenporen einer biomechanisch oder biofunktionell vorgesehenen Wachstumsrichtung entspricht.
15. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch Röhrenporen mit Radien im Bereich von 100 bis 2000  $\mu\text{m}$  und insbesondere 500 bis 2000  $\mu\text{m}$ .
16. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß die Röhrenporen das in Blockform vorliegende Aufbaumaterial in einem definierten gegenseitigen Abstand durchdringen, insbesondere in einem Abstand, der einer Wandstärke von nicht mehr als 1500 bis 4000  $\mu\text{m}$  und insbesondere 2000 bis 3000  $\mu\text{m}$  entspricht.
17. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität) von mehr als 50 Vol.-%.
18. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, **gekennzeichnet** durch eine Makroporosität von 25 bis 50 Vol.-% und insbesondere 30 bis 40 Vol.-%, bezogen auf Gesamtporosität (aus Mikro- und Makroporosität).

19. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß es sich bei der Blockform um eine einfache geometrische Form handelt, insbesondere die eines Würfels, Quaders, Kegels, Konus oder einer Scheibe.
20. Aufbaumaterial nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch **gekennzeichnet**, daß es sich um Halbzeug handelt, insbesondere zur mechanischen Nachbearbeitung, vorzugsweise für eine individuelle Anpassung bei einem Knochendefekt in der Mund- oder Kieferheilkunde, der orthopädischen Chirurgie oder der Unfallchirurgie.
21. Aufbaumaterial nach einem der Ansprüche 14 bis 20, dadurch **gekennzeichnet**, daß das Material nur bis zu einem Grad verdichtet ist, insbesondere gebrannt oder gesintert ist, daß es mit dem Arzt zur Verfügung stehenden Werkzeugen bearbeitet werden kann, insbesondere mit einer Raspel, einer Feile, einem Skalpell oder einem zahnärztlichen Instrument.
22. Aufbaumaterial nach einem der Ansprüche 14 bis 20, dadurch **gekennzeichnet**, daß es mit Hilfe eines medizinischen CAD/CAM-Verfahrens in die Form einer Individualprothese gebracht worden ist.

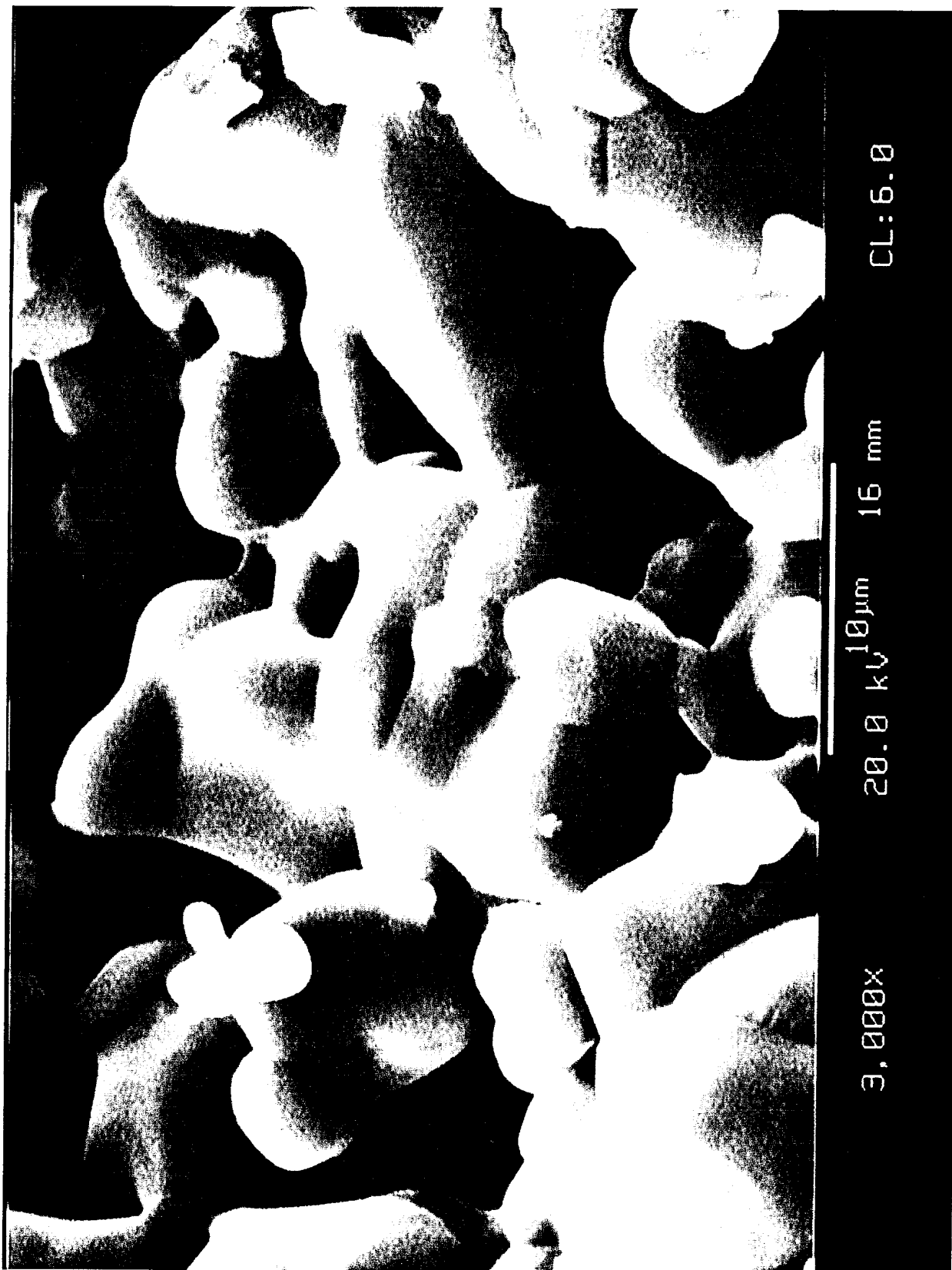
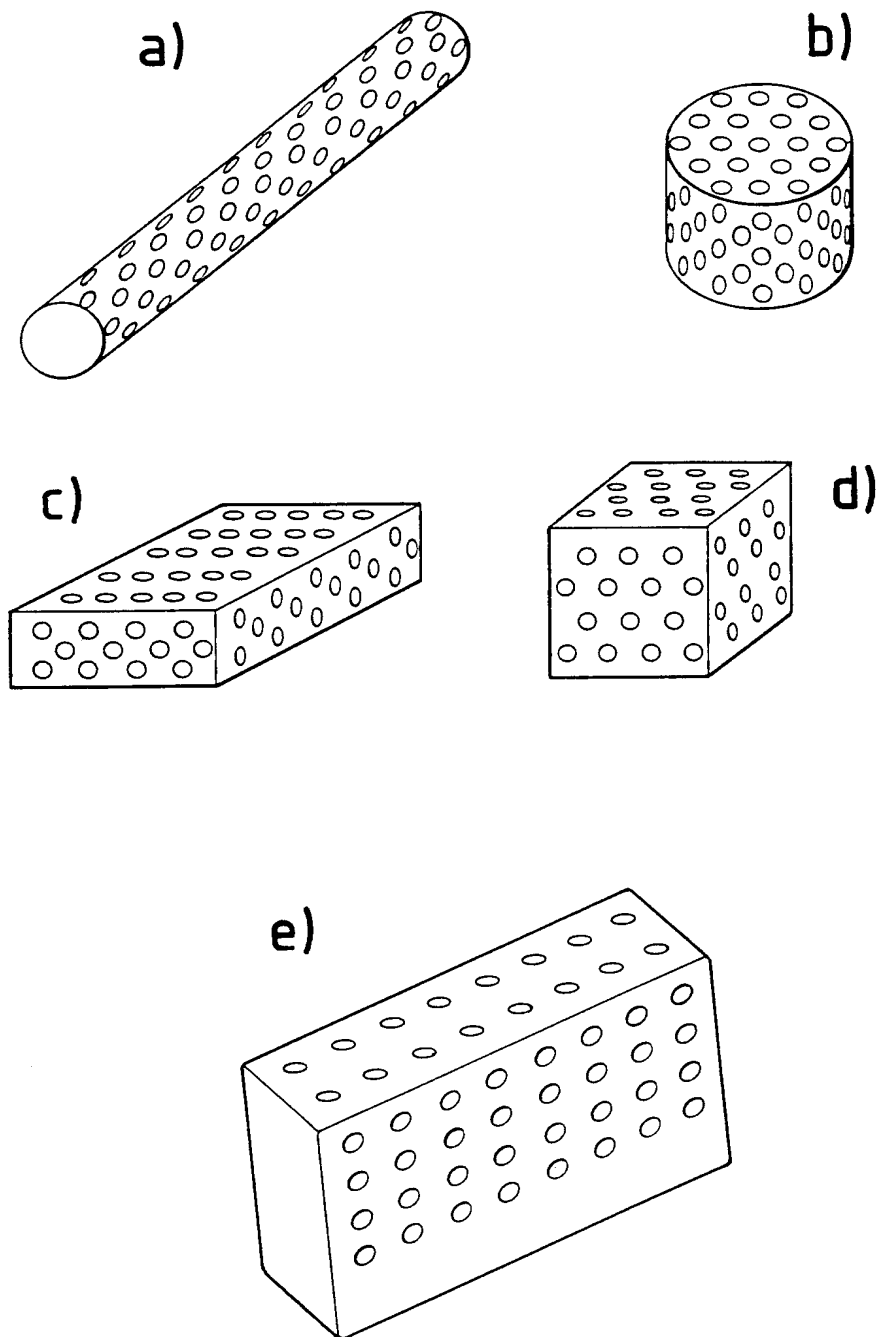




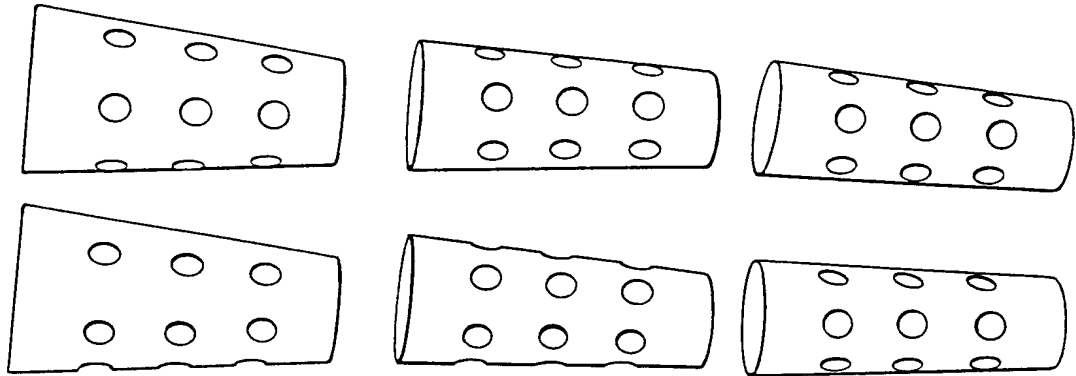
Fig. 2



3/4

Fig. 3

a)



b)

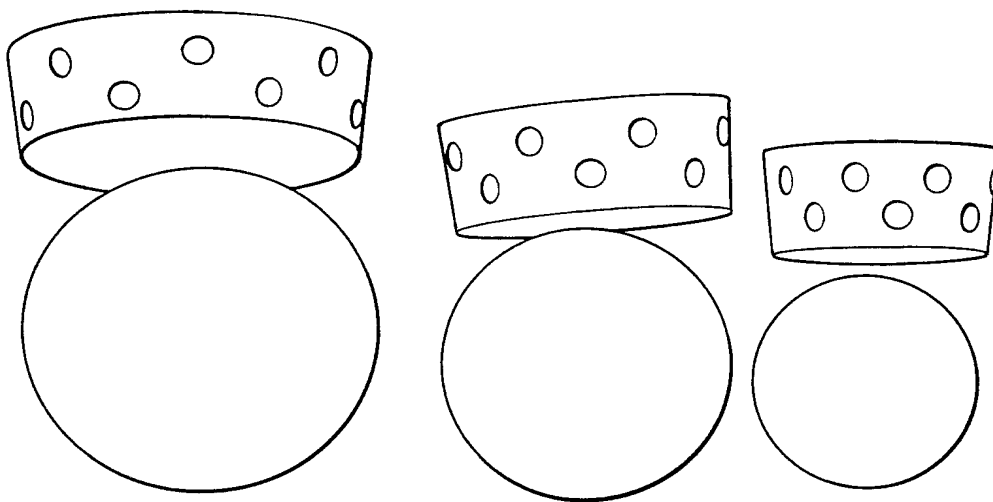
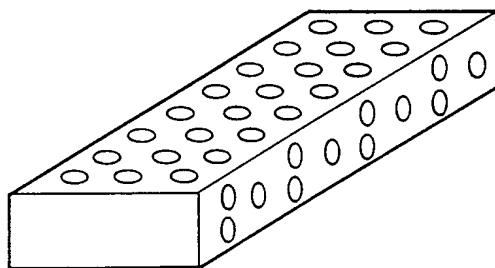


Fig. 3c



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 00/08382

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61L27/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 38 10 803 A (BATTELLE INSTITUT E V) 12 October 1989 (1989-10-12)  example 1	1-12, 14-16, 18-22
X	US 4 195 366 A (SALSBURY RONALD L ET AL) 1 April 1980 (1980-04-01)  column 2, line 27 - line 38 claim 6	1-8, 11, 13, 14, 17-22
A	DE 31 23 460 A (MITSUBISHI MINING & CEMENT CO) 4 February 1982 (1982-02-04)	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2001

Date of mailing of the international search report

26/01/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/08382

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE 3810803 A	12-10-1989	NONE	
US 4195366 A	01-04-1980	AR 219358 A	15-08-1980
		AT 371091 B	25-05-1983
		AT 99782 A	15-10-1982
		AU 521997 B	13-05-1982
		AU 4230578 A	28-06-1979
		BE 872887 A	20-06-1979
		BR 7808344 A	07-08-1979
		CA 1120961 A	30-03-1982
		DE 2855368 A	05-07-1979
		DK 572178 A	24-06-1979
		ES 476173 A	16-11-1979
		FI 783902 A	24-06-1979
		FR 2413343 A	27-07-1979
		GB 2010792 A,B	04-07-1979
		IL 56141 A	30-10-1981
		IT 1102349 B	07-10-1985
		JP 54094512 A	26-07-1979
		LU 80689 A	20-07-1979
		NL 7812305 A	26-06-1979
		NO 784110 A,B,	26-06-1979
		NO 792730 A	26-06-1979
		NO 813042 A,B,	26-06-1979
		NZ 189095 A	12-09-1980
		PH 14336 A	29-05-1981
		PT 68927 A	01-01-1979
		SE 7813143 A	24-06-1979
		ZA 7806889 A	28-11-1979
DE 3123460 A	04-02-1982	JP 1054308 B	17-11-1989
		JP 1582145 C	11-10-1990
		JP 57007859 A	16-01-1982

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08382

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L27/12

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 38 10 803 A (BATTELLE INSTITUT E V) 12. Oktober 1989 (1989-10-12)  Beispiel 1	1-12, 14-16, 18-22
X	US 4 195 366 A (SALSBURY RONALD L ET AL) 1. April 1980 (1980-04-01)  Spalte 2, Zeile 27 - Zeile 38 Anspruch 6	1-8, 11, 13, 14, 17-22
A	DE 31 23 460 A (MITSUBISHI MINING & CEMENT CO) 4. Februar 1982 (1982-02-04)	

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*G\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

17. Januar 2001

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26/01/2001

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde  
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung..., die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 00/08382

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
DE 3810803	A	12-10-1989	KEINE		
US 4195366	A	01-04-1980	AR	219358 A	15-08-1980
			AT	371091 B	25-05-1983
			AT	99782 A	15-10-1982
			AU	521997 B	13-05-1982
			AU	4230578 A	28-06-1979
			BE	872887 A	20-06-1979
			BR	7808344 A	07-08-1979
			CA	1120961 A	30-03-1982
			DE	2855368 A	05-07-1979
			DK	572178 A	24-06-1979
			ES	476173 A	16-11-1979
			FI	783902 A	24-06-1979
			FR	2413343 A	27-07-1979
			GB	2010792 A, B	04-07-1979
			IL	56141 A	30-10-1981
			IT	1102349 B	07-10-1985
			JP	54094512 A	26-07-1979
			LU	80689 A	20-07-1979
			NL	7812305 A	26-06-1979
			NO	784110 A, B,	26-06-1979
			NO	792730 A	26-06-1979
			NO	813042 A, B,	26-06-1979
			NZ	189095 A	12-09-1980
			PH	14336 A	29-05-1981
			PT	68927 A	01-01-1979
			SE	7813143 A	24-06-1979
			ZA	7806889 A	28-11-1979
DE 3123460	A	04-02-1982	JP	1054308 B	17-11-1989
			JP	1582145 C	11-10-1990
			JP	57007859 A	16-01-1982